

STILI DI VITA E MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: DIETA ED ESERCIZIO FISICO

Maria Antonietta Ajmone Cat (a), Luisa Minghetti (b)

(a) *Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Servizio Coordinamento e Supporto alla Ricerca, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

Il concetto di “stile di vita”, utilizzato in ambito sociologico per definire l’insieme dei comportamenti comuni di un certo gruppo sociale, e in psicologia per descrivere il principio unificante che organizza, nell’individuo, la direzione dell’azione, la meta, le tendenze e le aspirazioni, è oggi ampiamente utilizzato anche in campo medico.

In tale ambito, si definisce in particolare come stile di vita “sano” il risultato delle scelte di vita salutari operate da ciascun individuo e dell’esclusione di abitudini che possono influenzare in modo negativo la durata di vita media. Tra queste, ricadono non solo abitudini universalmente riconosciute come dannose per la salute, quali l’abuso di alcol e il tabagismo, ma anche l’alimentazione scorretta e l’inattività fisica, meno fortemente percepite come dannose.

Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO), questi sono quattro dei principali fattori di rischio implicati nell’insorgenza di alcune tra le patologie croniche oggi più diffuse (diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, tumori), responsabili dell’86% delle morti e del 75% delle spese sanitarie in Europa e in Italia.

Il rischio totale di ammalare di una patologia cronica è il risultato di una complessa interazione tra i fattori di rischio descritti, a cui si aggiunge l’importante effetto della predisposizione genetica individuale.

Studi di popolazione, condotti su ampie casistiche, suggeriscono che questi stessi fattori di rischio sono importanti anche nello sviluppo delle patologie neurodegenerative, la cui prevalenza è in drammatica ascesa per il progressivo invecchiamento della popolazione mondiale. L’insorgenza o il decorso di tali patologie nei soggetti geneticamente predisposti risultano ritardati, anche di anni, in soggetti che seguono uno stile di vita sano, limitando i fattori di rischio.

Sulla base di queste e di altre evidenze, negli ultimi anni si è venuta affermando, anche a livello governativo, la necessità di intervenire su uno o più di tali fattori di rischio attraverso strategie di tipo preventivo. Solo per citare uno dei primi importanti provvedimenti al riguardo, il Ministero della Salute, nel 2007, ha istituito una “Piattaforma nazionale sull’alimentazione, l’attività fisica e il tabagismo” con il compito di formulare proposte e attuare iniziative, in coerenza con il programma nazionale “Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari”.

Il tema è fortemente sentito anche a livello comunitario e, nel 2010, la Commissione Europea ha approvato la *Joint Programming Initiative “A Healthy Diet for a Healthy Life”* (JPI-HDHL) con lo scopo di creare un’area operativa di ricerca multidisciplinare europea sulla prevenzione delle patologie legate all’alimentazione e a stili di vita non salutari. L’ambizioso obiettivo che si pone la JPI-HDHL è quello secondo cui entro il 2030 i cittadini Europei abbiano la motivazione, la capacità e l’opportunità di seguire una dieta sana ed equilibrata e avere un livello soddisfacente di attività fisica.

Come recentemente emerso da un'indagine della WHO Europa, particolare attenzione deve essere rivolta al periodo peri-concezionale fino alla prima infanzia, poiché un crescente numero di evidenze scientifiche individuano in questa fase dello sviluppo una finestra temporale sensibile durante la quale possono essere poste le basi molecolari per l'insorgenza di patologie croniche a lungo termine. Nel 2015, è stato elaborato il documento *Fiscal policies for diet and the prevention of noncommunicable diseases*, secondo il quale è ragionevole e auspicabile che gli stati membri usino leve fiscali per incentivare la scelta di una dieta sana, a cominciare da cibi e bevande dedicate all'infanzia, e promuovere in tal modo la salute globale della popolazione.

I meccanismi biochimici e molecolari attraverso i quali gli alimenti e l'attività motoria esercitano i loro effetti benefici sulla salute umana cominciano ad essere individuati e documentati grazie ad approcci sperimentali multidisciplinari che analizzano le modificazioni dell'espressione genica (transcrittoma), dell'espressione proteica (proteoma), del profilo lipidico (lipidoma) e dei prodotti del metabolismo (metaboloma) conseguenti alla loro regolare introduzione nella dieta e nello stile di vita.

Alimentazione equilibrata come cura

Per quanto riguarda le proprietà degli alimenti, ad esempio, la nutrigenomica analizza le possibili correlazioni tra i nutrienti contenuti negli alimenti e le modificazioni della struttura del DNA e dell'espressione genica; la nutrigenetica studia invece la correlazione tra le caratteristiche genetiche individuali e la risposta dell'organismo ai singoli nutrienti.

La WHO ha sviluppato un modello di "*Nutrient profiling*" per la classificazione degli alimenti in base alla loro composizione nutrizionale, assegnando loro un punteggio in base all'effettiva capacità di promuovere la salute e ridurre il rischio di malattia. Un alimento o un suo elemento vengono considerati "funzionali" (comunemente definiti "nutraceutici"), se le sperimentazioni *in vitro*, *in vivo*, su modelli animali e sull'uomo ne dimostrano l'influenza positiva su una o più funzioni specifiche dell'organismo.

Grazie a tali approcci, accanto ai benefici di una dieta ricca di frutta e verdura, pesce, olio di oliva (la cosiddetta dieta mediterranea) è emersa l'importanza, in particolari circostanze, dell'arricchimento della dieta di specifici microelementi presenti in tali cibi (quali sali minerali, vitamine, acidi grassi omega-3, iodio, acido folico, polifenoli), in grado di promuovere la salute dell'organismo, le funzioni cognitive e la salute mentale e di prevenire o ostacolare lo sviluppo di numerose patologie, incluse quelle a carico del sistema nervoso.

A livello cerebrale, tali molecole agiscono su vie di segnalazione molecolare talora convergenti o interconnesse, capaci di promuovere la sopravvivenza neuronale, il metabolismo energetico, la produzione di neurotrofine, l'integrità e la fluidità di membrana, il trasporto del glucosio, l'espressione di geni a funzione neuroprotettiva, e di ridurre il danno ossidativo e la neuroinfiammazione.

Molto lavoro deve essere ancora fatto per una esaustiva comprensione delle possibili azioni sinergiche dei diversi nutrienti e sull'individuazione dei concreti benefici della dieta mediterranea per la salute mentale e cardiometabolica, in soggetti sani o affetti da patologie croniche.

Gli elementi nutrizionali per i quali sono stati suggeriti effetti sulla prognosi o sul rischio di sviluppare patologie neurodegenerative croniche, quali il morbo di Alzheimer o la Sclerosi Multipla (SM), sono molteplici, sebbene manchino conferme definitive attraverso studi clinici opportunamente condotti su un numero adeguato di pazienti, in fasi definite di malattia, e randomizzati in modo da distribuire equamente tra i gruppi altri fattori confondenti (es. altri elementi della dieta o supplementi utilizzati).

Ad esempio, nel caso della SM, studi osservazionali hanno suggerito che bassi livelli di Vitamina D siano associati ad un decorso più severo della patologia; così come il consumo di elementi particolarmente allergenici, quali proteine del latte e glutine, potrebbero aggravare gli *outcomes* dei pazienti con SM. Viceversa, numerosi studi preclinici suggeriscono che antiossidanti, probiotici, vitamina B12 e acidi grassi polinsaturi possano attenuare la risposta immunitaria in pazienti con SM, migliorandone lo stato di salute generale.

I meccanismi che si ritengono mediare gli effetti negativi o positivi dei diversi nutrienti esaminati sul decorso e sullo sviluppo della SM includono effetti generali su infiammazione e risposta immunitaria ed effetti su aspetti specifici della patologia, quali la demielinizzazione (1, 2). Uno studio recente basato sull'analisi dei risultati di un questionario somministrato a pazienti con SM sulle loro abitudini alimentari rafforza l'ipotesi di un'associazione significativa tra sane abitudini alimentari e migliore salute mentale e fisica, nonché minore livello di disabilità (3). Tali osservazioni suggeriscono che interventi nutrizionali mirati debbano essere presi in considerazione come possibile trattamento complementare di questa e altre patologie su base infiammatoria e suggeriscono l'importanza di disegnare studi clinici adeguati per verificare in maniera definitiva tale ipotesi.

Benefici dell'attività fisica per la salute

Oltre alla dieta, l'esercizio fisico è elemento fondamentale dello stile di vita salutare, con un ruolo benefico di per sé, e sinergico rispetto a quello di specifici nutrienti, influenzando molteplici funzioni dell'organismo.

Secondo le definizioni della WHO per attività fisica si intende il movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che comporti un dispendio energetico - incluse le attività effettuate lavorando, giocando, dedicandosi alle faccende domestiche, viaggiando e impegnandosi in attività ricreative” mentre per esercizio si intende “una sottocategoria dell'attività fisica, caratterizzata dal fatto di essere pianificata, strutturata, ripetitiva e volta a migliorare o a mantenere uno o più aspetti della forma fisica (4).

Sia l'attività fisica di intensità moderata che quella vigorosa apportano benefici alla salute. L'intensità delle diverse forme di attività fisica varia a seconda delle persone. Per risultare benefica per la salute cardiorespiratoria, ogni attività fisica dovrebbe essere praticata in sessioni di almeno 10 minuti di durata.

La WHO raccomanda:

- per bambini e adolescenti: 60 minuti al giorno di attività di intensità da moderata a vigorosa;
- per gli adulti (dai 18 anni): 150 minuti a settimana di attività di intensità moderata.

Sempre secondo l'informativa WHO sopracitata, l'inattività fisica è il quarto più importante fattore di rischio di mortalità a livello mondiale e causa del 6% di tutti i decessi. Come fattore di rischio, l'inattività fisica è superata soltanto dall'ipertensione arteriosa (13%) e dal tabagismo (9%) e si attesta allo stesso livello di rischio dell'iperglicemia (6%). È stato stimato che circa 3,2 milioni di persone muoiono ogni anno nel mondo perché non sono abbastanza attive. L'inattività fisica è in aumento in molti Paesi, rendendo più pesante il carico delle malattie non trasmissibili e ripercuotendosi negativamente sulla salute in tutto il mondo. Le persone insufficientemente attive presentano un rischio di mortalità dal 20 al 30% più elevato rispetto a persone impegnate in almeno mezz'ora di attività fisica di intensità moderata nella maggior parte dei giorni della settimana. Nel 56% degli Stati membri della WHO sono in atto politiche per contrastare l'inattività fisica. Gli Stati membri della WHO hanno concordato di ridurre del 10% l'inattività fisica entro il 2025.

Un'attività fisica regolare di intensità moderata (ad esempio camminare, andare in bicicletta o praticare sport) apporta benefici significativi alla salute. Ad ogni età, i benefici dell'attività fisica superano i potenziali danni, ad esempio quelli legati ad incidenti. Livelli di attività fisica regolari e adeguati aumentano il benessere muscolare e cardiorespiratorio e migliorano la salute ossea, sono fondamentali per l'equilibrio energetico e il controllo del peso, riducono il rischio di cadute e di fratture dell'anca o delle vertebre, riducono il rischio di ipertensione, cardiopatia ischemica, ictus, diabete, tumore della mammella e del colon e depressione.

La relazione tra attività fisica, cervello e patologie neurodegenerative e cerebrovascolari è meno conosciuta ma recentemente è diventata un argomento di grande interesse e di ricerca clinica e preclinica. Numerosi studi longitudinali convergono nel rafforzare l'idea che, come per la dieta, l'attività fisica abbia effetti protettivi anche sul cervello, attivando meccanismi neuroprotettivi che promuovono l'attività cognitiva sia in individui sani, sia in individui affetti da patologie neurologiche caratterizzate da deficit cognitivi, come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, o malattie psichiatriche, come depressione e schizofrenia. Studi clinici indicano che l'attività fisica diminuisce l'atrofia cerebrale associata all'invecchiamento e riduce il rischio di demenza, anche indipendentemente dalla dieta. Effetti benefici dell'esercizio fisico sono stati riportati anche in modelli animali di patologie autoimmuni-neuroinfiammatorie come la SM, attraverso l'attivazione di molteplici meccanismi che coinvolgono la regolazione dell'espressione di fattori neurotrofici, la modulazione del sistema recettoriale adrenergico ed effetti immunomodulatori negli organi periferici e nel sistema nervoso centrale (5).

Negli ultimi anni si è fatto inoltre strada il concetto del muscolo scheletrico come vero e proprio "organo endocrino" in grado, se adeguatamente sollecitato, di produrre una serie di sostanze, tra le quali le miochine, in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e agire a livello cerebrale stimolando l'espressione di fattori neurotrofici come il *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Il muscolo, inoltre, è in grado, così come il fegato, di produrre un altro fattore trofico, chiamato *Insulin like Growth Factor 1* (IGF-1), capace di superare la barriera emato-encefalica e di promuovere i processi di neurogenesi (6).

Nonostante gli effetti benefici di un'attività fisica moderata sul cervello, alcuni studi hanno correlato livelli di attività fisica estremi e acuti ad un aumentato livello di citochine pro-infiammatorie, stress ossidativo e una eccessiva produzione di corticosteroidi, con conseguenti sequele neurologiche e disfunzioni cognitive. L'attività fisica provoca dunque un aumento dei livelli di citochine pro o anti-infiammatorie, inibitori di citochine, chemochine e ormoni, a seconda dell'intensità e durata di tale esercizio. È pertanto opportuno contrastare il rischio di sedentarietà promuovendo un'attività fisica moderata e adeguata all'età e alle condizioni generali di salute dell'individuo. Più recentemente è emersa anche l'azione positiva di una attività fisica adeguata e sotto il controllo medico nel ridurre gli effetti collaterali di terapie fortemente invalidanti come la chemioterapia dei tumori e per migliorare le condizioni di vita dei pazienti oncologici lungo sopravvivenuti (7).

Tutte le evidenze a favore degli effetti benefici indicano la necessità di studi sistematici e a lungo termine che definiscano in maniera rigorosa il ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione e nella gestione delle patologie cronico-degenerative e che consentano l'elaborazione di protocolli scientificamente validati.

Conclusioni

Insieme alle strategie preventive indicate per la riduzione degli altri risaputi fattori di rischio per le patologie croniche, le politiche volte alla promozione dell'attività fisica promettono di avere grande efficacia nel ridurre drasticamente gli effetti nocivi di stili di vita scorretti sulla salute e

sul benessere psico-fisico della popolazione globale. Al riguardo, la *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020* (Piano di azione globale per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili 2013-2020) della WHO, promuove l'attività fisica quale fattore trainante per la salute e il benessere della Regione europea, con particolare attenzione all'incidenza di malattie non trasmissibili associate a livelli insufficienti di attività fisica e a comportamenti sedentari. Essa riguarda tutte le forme di attività fisica praticabili nel corso della vita (8).

Bibliografia

1. von Geldern G, Mowry EM. The influence of nutritional factors on the prognosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012;8: 678-89.
2. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro* 2015;7(1).
3. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. *Nutr Neurosci* 2015;18(3):125-36.
4. Ministero della Salute. *Informativa OMS: Attività fisica*. Roma: Ministero della Salute; 2014. (Informativa n. 384). Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2177_allegato.pdf; ultima consultazione 19/06/2017.
5. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: what we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;29(6):577-89.
6. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci* 2014;8:170.
7. Cox CL, Montgomery M, Oeffinger KC, Leisenring W, Zeltzer L, Whitton JA, Mertens AC, Hudson MM, Robison LL. Promoting physical activity in childhood cancer survivors: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115(3):642-54.
8. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Geneva: WHO; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf; ultima consultazione 19/06/2017.